

JP2000086597

**Title:**

**2-AMINO-BICYCLO[3.1.0]HEXANE-2,6-DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES  
AND THEIR PRODUCTION**

**Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To readily obtain the subject compound useful as a ligand for a metabotropic glutamate receptor of group II in high yield in a diastereomeric and enantiomeric purity by using a specific intermediate. **SOLUTION:** The carbonyl group of a compound of formula I (R<sup>''</sup> and R<sup>'''</sup> are each benzyl or a lower alkyl) is reduced to a hydroxyl group to give a compound of formula II or III. If desired, the compound of formula II is alkylated, alkenylated or benzylated, the azido group is reduced to an amino group and the ester group is hydrolysed. The double bond of the obtained compound is hydrogenated using, if desired, a tritium gas to give a compound of formula IV (R<sub>1</sub> is hydroxyl, a lower alkoxy, a lower alkenyloxy, benzyloxy, H or the like; R<sub>11</sub> is H, a deuterium atom, a tritium atom or the like; R<sub>2</sub> is H or the like). As a result, a compound useful for suppression of a neurological symptom and a psychiatric disease is provided.

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-086597

(43)Date of publication of application : 28.03.2000

(51)Int.Cl.

C07C227/16  
 A61K 31/00  
 A61K 31/196  
 C07C229/50  
 C07C247/14  
 // C07M 5:00  
 C07M 9:00

(21)Application number : 11-244167

(71)Applicant : F HOFFMANN LA ROCHE AG

(22)Date of filing : 31.08.1999

(72)Inventor : ADAM GEO  
 HUGUENIN-VIRCHAUX PHILIPPE N  
 MUTEL VINCENT  
 STADLER HEINZ  
 WOLTERING THOMAS JOHANNES

(30)Priority

Priority number : 98 98116670 Priority date : 03.09.1998 Priority country : EP

(54) 2-AMINO-BICYCLO[3.1.0]HEXANE-2,6-DICARBOXYLIC ACID DERIVATIVES AND THEIR PRODUCTION

(57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To readily obtain the subject compound useful as a ligand for a metabotropic glutamate receptor of group II in high yield in a diastereomeric and enantiomeric purity by using a specific intermediate.

**SOLUTION:** The carbonyl group of a compound of formula I (R'' and R''' are each benzyl or a lower alkyl) is reduced to a hydroxyl group to give a compound or formula II or III. If desired, the compound of formula II is alkylated, alkenylated or benzylated, the azido group is reduced to an amino group and the ester group is hydrolysed. The double bond of the obtained compound is hydrogenated using, if desired, a tritium gas to give a compound of formula IV (R1 is hydroxyl, a lower alkoxy, a lower alkenyloxy, benzyloxy, H or the like; R11 is H, a deuterium atom, a tritium atom or the like; R2 is H or the like). As a result, a compound useful for suppression of a neurological symptom and a psychiatric disease is provided.



I



II



III



IV

(19) 日本特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-86597

(P2000-86597A)

(43) 公開日 平成12年3月28日 (2000.3.28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	データベース (参考)
C 0 7 C 227/16		C 0 7 C 227/16	
A 6 1 K 31/00	6 2 5	A 6 1 K 31/00	6 2 5
31/196		31/196	
C 0 7 C 229/50		C 0 7 C 229/50	
247/14		247/14	
審査請求 有 請求項の数12 O L (全 23 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-244167	(71) 出願人	591003013 エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCH E AKTIENGESELLSCHAFT スイス・シーエーデー4070バーゼル・グレ ンツアーヘルストラツェ124
(22) 出願日	平成11年8月31日 (1998.8.31)	(72) 発明者	グオ・アダム ドイツ連邦共和国、デー-79650 ショッ プハイム、ウンター・シュタルテンシュト ラーゼ 8
(31) 優先権主張番号	9 8 1 1 6 6 7 0 . 5	(74) 代理人	100078862 弁理士 津国 肇 (外1名)
(32) 優先日	平成10年9月3日 (1998.9.3)		最終頁に続く
(33) 優先権主張国	ヨーロッパ特許庁 (EP)		

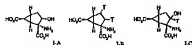
(54) 【発明の名称】 2-アミノピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体類及びそれらの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 グループIIのメタボトロピックグルタメートレセプタに対する新規ナリガンド、及びその製造方法の提供。

【解決手段】 次式

【化36】

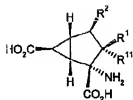


で表わされる化合物、及びその化合物の新規な製造方法。

【特許請求の範囲】

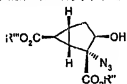
【請求項1】 式I

【化1】



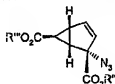
I

(式中、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、ベンジルオキシ、水素、重水素又は三重水素であり、R<sup>11</sup>は、水素、重水素もしくは場合により三重水素、ヒドロキシ又はアミノであり、またR



VII

(式中、R<sup>'</sup>及びR<sup>''</sup>は、互いに独立してベンジル又は低級アルキルである)の化合物のヒドロキシ基に還元し、かつ所望により、式VII又はXの化合物のヒドロキシ基を脱離基に変換

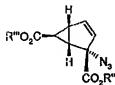


XXVI

又は

(式中、R<sup>'</sup>及びR<sup>''</sup>は、互いに独立してベンジル又は低級アルキルである)の化合物とし、並びに、所望により、

b) 式VIIの化合物を、アルキル化、アルケニル化、又はベンジル化し、及び



XXVII

又は

(式中、R<sup>'</sup>及びR<sup>''</sup>は、互いに独立してベンジル又は低級アルキルである)の化合物の二重結合を三重水素ガスを用いて水素添加すること、を含んでなる製造方法。

【請求項2】 脱離基が、トリフルオロメチルスルホン酸エステル基である、請求項1に記載の方法。

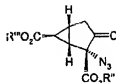
【請求項3】 請求項1の式Iに従う、式I-A

【化6】

2は、水素もしくは場合により三重水素であり、あるいはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、結合を形成する)を有する化合物の製造方法であって、

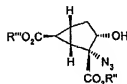
a) 式IX

【化2】



IX

の化合物のカルボニル基を、式VII又は式X【化3】



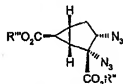
X

し、及び、

1) この基を除去して式XXVIの化合物を得るか、又は

2) 前記脱離基をアジドにより置換して式XXVII

【化4】



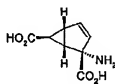
XXVIII

c) アジド基をアミノ基に還元し、及び

d) エステル基を加水分解し、及び所望により、

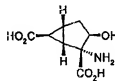
e) 式XXVI又はI-10

【化5】



I-10

又は

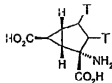


I-A

を有する化合物。

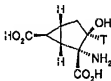
【請求項4】 請求項1の式Iに従う、式I-B

【化7】



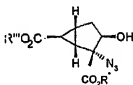
I-B

(式中、Tは三重水素である)を有する化合物。  
【請求項5】 請求項1の式Iに従う、式I-C  
【化8】

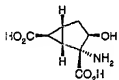


I-C

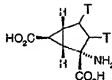
(式中、Tは三重水素である)を有する化合物。  
【請求項6】 式VII  
【化9】



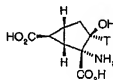
VII



I-A

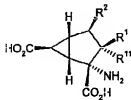


I-B



I-C

【0003】の化合物、及び一般式  
【0004】  
【化11】



I

【0005】式中、Tは、三重水素であり、R<sup>1</sup>は、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、ベンジルオキシ、水素、重水素又は三重水素であり、R<sup>11</sup>は、水素、重水素もしくは場合により三重水素、ヒドロキシ又はアミノであり、またR<sup>2</sup>は、水素もしくは場合により三重水素であり、あるいはR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、結合を形成する、を有する化合物の新規製造方法に関するものである。

(式中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、互いに独立してベンジル又は低級アルキルである)を有する化合物。

【請求項7】 請求項1に記載の方法又は均等な方法により製造される、式I-A、I-B又はI-Cの化合物。

【請求項8】 新規構造についての化学的ライブラリー探索のための結合アッセイにおける放射性リガンドとしての、請求項4又は5に記載の式I-B又は式I-Cの化合物の使用。

【請求項9】 ヒト疾患の動物モデルにおける概念研究の試験のための、請求項3に記載の式I-Aの化合物の使用。

【請求項10】 病気の制御又は予防における請求項3に記載の式I-Aの化合物の使用。

【請求項11】 急性又は慢性神経症状及び精神医学的疾患の制御又は予防のための医薬製造のための請求項3に記載の式I-Aの化合物の使用。

【請求項12】 請求項1に記載の式Iの化合物の製造用中間体としての、請求項6に記載の式VIIの化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、式

【0002】

【化10】

【0006】

【従来の技術】一般式Iの化合物は、グループIIのメタボトロピックグルタメートレセプタに対するリガンドである。中枢神経系(CNS)においては、刺激伝達ニューロンにより送り出される神経伝達体の神経レセプタとの相互作用により行われる。CNSにおける最もふつうに生じる神経伝達体であるL-グルタミン酸は、多くの生理学的プロセスにおいて重要な役割を演じる。グルタメート依存性刺激レセプタは、二つの主要な群に分けられる。第一の主要な群は、リガンド-制御イオンチャネルを形成する。メタボトロピックグルタメートレセプタ(mGluR)は、第二の主要な群に属し、更にG-タンパク質-結合レセプタの族に属する。

【0007】現在は、これらのmGluRの異なる8種の構成員が知られており、これらのいくつかは更にサブタイプを有している。構造的パラメータ、異なる第二のメッセンジャー-信号経路及び低分子量化学物質に対する異なる親和性に基づけば、これらの8種のレセプタは、

3種の下位群に副分割され得る：mG1uR1及びmG1uR5は、グループIに属し、mG1uR2及びmG1uR3はグループIIに属し、またmG1uR4、mG1uR6、mG1uR7及びmG1uR8はグループIIIに属する。

【0008】一般的に、これらのレセプタは、グルタメートの前シナプスの放出、及びグルタメート励起に対するニューロン細胞の後シナプスの感度を調節する機能を有する。メタボトロピックグルタメートレセプタは、急性及び慢性神経症状及び精神医学的疾患の治療のために有用である。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】メタボトロピックグルタメートレセプタに対するリガンドは、例えばEP774454に記述されている。それに記述されている化合物は、メタボトロピックグルタメートレセプタ機能の調節剤として有用である。これらの化合物は、本願式Iの化合物とは環状分子上の1個又は2個の置換基について異なっている。全体的に包括的な化合物についての合成に関する記述は、極めて不確実で漠然としており、またそれは非常に長時間を要する手法によって純粋な異性体に分離されなければならないであろうジアステレオマー及び/又はエナンチオマーの混合物を導く。

【0010】ここにおいて、驚くべきことに一般式Iの化合物が新規な合成経路によって高収率及び高いジアステレオマー的かつエナンチオマーの純度をもって調製さ

れることが見出された。

【0011】この記述において使用される一般的用語の下記の定義は、用語が単独あるいは組み合わせにおいて表れるかを問わずに適用される。

【0012】ここにおいて使用されるように、“低級アルキル”なる用語は、1-6個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、1-プロピル、n-ブチル、1-ブチル、t-ブチル、ペンチル又はヘキシルを意味する。

【0013】また、“低級アルケニル”なる用語は、“低級アルキル”について記述したものと同一種類の直鎖又は分枝鎖残基であるが、付加的な多結合を含むものを意味する。

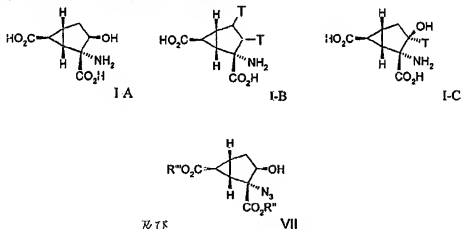
【0014】“脱脂基”なる用語は、例えばアイオダイドー、ブロマイド、クロライド、メタンスルホネート、トシルスルホネート又はトリフルオロメタンスルホネート基を意味する。

【0015】“ハロゲン”なる用語は、塩素、ヨウ素、フッ素又は臭素を意味する。

【0016】本発明の目的は、式VIIの化合物が式I-A及びIの化合物の調製工程における中間体として使用され、ここにおいてR'及びR''が互いに独立してベンジル又は低級アルキルである式

【0017】

【化12】



【0018】の化合物自体、ラセミ体混合物及びそれら化合物の対応するエナンチオマー、ヒト疾患の動物モデルにおける概念研究試験のための式I-Aの化合物の使用、急性又は慢性神経症状及び精神医学的疾患の制御又は予防のための式I-Aの化合物の使用、新規構造についての化学的ライブラリー探索のための結合アッセイにおける放射性リガンドとしての、式I-B及び式I-Cの化合物の使用、並びに式I-A、I-B、I-C及びIの化合物の製造方法である。

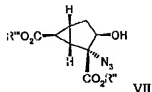
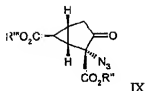
【0019】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、方法

a) 式

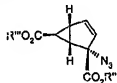
【0020】

【化13】



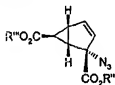
【0023】の化合物のヒドロキシル基に還元し、所望により、式VII又はXの化合物のヒドロキシル基を脱離基に変換し、並びに

1) この基を切断除去して式XXVIの化合物を得るか、も



又は

【0025】の化合物とし、並びに、所望により、  
b) 式VIIの化合物を、アルキル化、アルケニル化、又はベンジル化し、及び  
c) アジド基をアミノ基に還元し、及び



又は

【0027】の化合物の二重結合を三重水素ガスを用いて水素添加すること、を含んでなる。

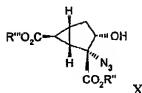
【0028】

【発明の実施の形態】以下のスキーム1-5は、式I-A、I-B及びI-Cの化合物についての式VIIの出発

【0021】の化合物のカルボニル基を、式VII及び式X

【0022】

【化14】

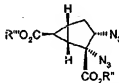


しくは

2) 前記脱離基をアジドにより置換して式XXVII

【0024】

【化15】

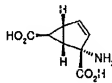


d) エステル基を加水分解し、及び所望により、

e) 式

【0026】

【化16】



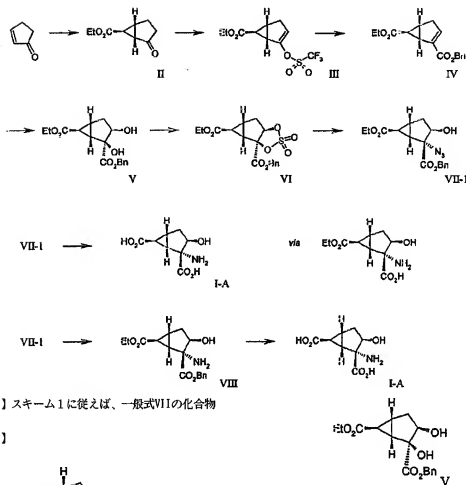
又は

化合物の調製方法並びに式Iの化合物の調製方法を記述する。

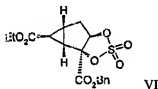
【0029】

【化17】

スキーム 1



【0030】スキーム1に従えば、一般式VIIの化合物  
は一般式  
【0031】  
【化18】



【0032】の化合物から、アジド、好ましくはナトリウムアジドと、例えばDMF等の極性非プロトン性溶媒中で約100℃の温度にて、あるいは例えばアセトン又はテトラヒドロフラン等の水混和性溶媒の水溶液中で約50℃にて反応させ、次いで形成される酸、好ましくは硫酸との硫酸半エステルを加水分解することにより調製され得る。この種の変換の例は、J. Am. Chem. Soc. 19 88, 110 (22) 7538に見出され得る。

【0033】一般式VIの化合物は、一般式V  
【0034】  
【化19】

【0035】の化合物を、適当な非プロトン性溶媒中で塩化チオニルと反応させ、環状亜硫酸エステルを生じることにより調製され得る。所望により反応は塩基の存在下で行われ得る。次いで環状亜硫酸エステルは、環状硫酸エステルへと酸化される。亜硫酸エステル生成のための好適な溶媒は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素又はジクロロエタン等の塩素化溶媒である。適当な塩基は、例えば限定されるものではないが、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン等のアミン類から選択され得る。好ましい酸化剤は、例えば触媒量の三塩化ルテニウム等のルテニウム塩の存在下における過ヨウ素酸ナトリウムである。酸化は、好ましくは四塩化炭素、アセトニトリル及び水を2対2対3の割合で含む溶媒混合物中で行われる。

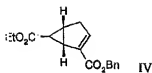
【0036】環状硫酸エステルの調製手法は、US 5 321 143に見出される。

【0037】一般式Vの化合物は、一般式

【0038】

【化20】



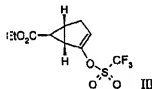


【0039】の化合物に対する不斉シス-ヒドロキシル化 (Sharpless AD) 反応を行うことにより調製され得る。この反応は、4種の可能性ある異性体 (エナンチオマーの2種のジアステレオ異性体の対) の内から一般式Vの化合物の1種の所望の異性体の選択的調製を可能とする。不斉シス-ヒドロキシル化反応の使用例は、例えば、J. Org. Chem. 1996, 61 (8) 2582-2583及びTetrahedron: Asymmetry 1993, 4(1), 133-141に見出される。

【0040】一般式IVの化合物は、一般式

【0041】

【化21】



【0042】の化合物から、アルコール

$R'''-OH$

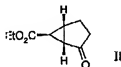
式中、 $R'''$  は、ベンジル又は低級アルキルである、の存在下における遷移金属触媒-酸炭素挿入によって調製され得る。

【0043】該反応は、溶媒としての $R'''-OH$ 、又は化学量論的量 (1乃至2当量) の $R'''-OH$ の存在を伴った、例えばテトラヒドロフラン又はDMF等の非プロトン性溶媒中で行われ得る。好ましい遷移金属は、例えば、パラジウム (II) -酢酸塩等の塩の形態のパラジウム又は、例えばテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等のパラジウム (0) 化合物である。この種のC-C挿入の例は、J. Org. Chem. 1992, 57, 5979に見出される。

【0044】一般式IIIの化合物は、この分野で既知の方法により、一般式

【0045】

【化22】



【0046】のカルボニル化合物を、N-フェニルピ

ス (トリフルオロメタンスルホンイミド) 又は無水トリフルオロメタンスルホン酸の存在下で、塩基と反応させることにより調製され得る。塩基は、例えば2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン等の立体的障害アミン、又はジイソプロピルアミド等のアミドから選択され得る。該反応は、 $-78^{\circ}C$ と $+20^{\circ}C$ の間の温度にて行われ得る。アミン塩基の場合、溶媒は、例えばジクロロメタン、クロロホルム又は1, 2-ジクロロエタン等の塩化溶媒の種から選択され得る。アミド塩基の場合には、溶媒は、例えばジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のエーテル類の種から選択され得る。

【0047】ビニルトリフルオロメタンスルホネートの調製のための一般的方法は、J. Org. Chem. 1992, 57, 5979に見出される。

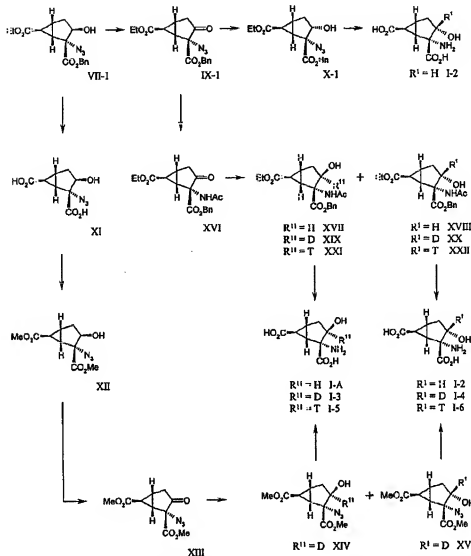
【0048】本発明に従えば、 $R^2$ が水素であり、 $R^1$ 及び $R^{11}$ が上記の意味を有する一般式Iの化合物は、一般式VIIの化合物におけるアジド基を、アミノ基に還元することによって一般式VIIIの化合物を得、一般式VIIIの化合物のエステル基を加水分解することによってカルボン酸を得ることにより調製され得る。最初にエステルを切断してカルボン酸として一般式IXの化合物を得 (スキーム2参照)、次いでアジド基をアミノ基に還元することも可能である。アジドのアミンへの還元のための実際的方法は、例えばニッケル、白金又はパラジウム等の遷移金属触媒の存在下における触媒的水素添加である (例えば、Org. Syntheses, Coll. Vol. V, 1973, 586参照)。他の好適な方法は、J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1986, 409に記述されるように、例えばテトラヒドロフラン等のエーテルの水性溶液中でのトリフェニルホスフィン等のホスフィン類を使用するアジドのスタウジンガー (Staudinger) 型還元である。アジドのアミンへの還元のための更に他の方法は、ACS Symp. Ser. 1996, 641 (有機合成における還元: Reduction in Organic Synthesis), 153-166に示されるような例えばリチウムアミノボロヒドリド等の金属水素化合物、又はChem. Ind. (London) 1987, 764に示されるような例えば塩化ニッケル (I) 六水和物等の遷移金属の存在下でのナトリウムボロヒドリドを用いる処理である。

【0049】エステル基の切断は、当業者に既知の方法、例えば周囲温度又は昇温下での酸又は塩基水溶液を用いる出発エステルの処理によるか、ニッケル、白金又はパラジウム等の遷移金属触媒の存在下水素を用いる触媒的水素添加に感受性のエステル (例えば、ベンジルエステル等) の切断を使用して行われ得る。

【0050】

【化23】

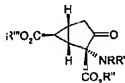
スキーム 2



【0051】スキーム2によれば、一般式Iの化合物は、残基R、R'、R''及びR'''がスキーム2に示されるような下記の一般式の化合物、

【0052】

【化24】



【0053】を、例えばナトリウム-ホウ化水素、リチウム-ホウ化水素、ナトリウム-ホウ化二重水素、リチウム-ホウ化二重水素、ナトリウム-ホウ化三重水素及びリチウム-トリメトキシボロ三重水素等の還元剤を用いて、三塩化セリウムの存在又は不在下で還元すること

により調製することもできる。該反応は、例えばメタノール又はエタノール等のアルコール、及びジシランエーテル又はテトラヒドロフラン等のエーテル等のプロトン性溶媒の溶媒混合物中において、 $-78^{\circ}\text{C}$ と $+30^{\circ}\text{C}$ との間の温度において行われる。例えば、J. Org. Chem. 1988, 53, 1581に記述されるようにチオ酢酸を用いた処理による1XのNVIへの与えられた反応例のように、溶媒組成の変化、還元、還元剤、三酸化セリウムの使用、及びケテンへの還元に先行するアジドのN-アシルアミノ基への交換は、当業者により、 $\text{R}^1$ がヒドロキシル基を、 $\text{R}^2$ が水素、二重水素又は三重水素を表し、また $\text{R}^3$ が水素を表す一般式(1)の化合物の所望のジアステレオ異性体を得ることを容易とする。

【0054】還元剤の使用についての包括的な概観は、Larock, Comprehensive Organic Transformation, Verlag Chemie 1989, 527に見出され得る。

【0055】一般式IXの化合物は、一般式VIIの化合物の酸化により調製され得る。該反応は、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタン等の塩素化溶媒中において行われる。好適な酸化剤は、例えばPD CもしくはPC C等のクロム酸誘導体、又はIBXもしくはデスマーチン試薬等の過原子価ヨウ素化合物である。反応は、好ましくは-20℃と+30℃との間の温

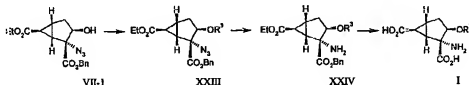
度において、不活性雰囲気下で行われる。

【0056】上記試薬を使用する酸化についての包括的概観は、Larock, Comprehensive Organic Transformation, Verlag Chemie 1989, 527に見出される。

【0057】

【化25】

スキーム 3



【0058】スキーム3によれば、R<sup>3</sup>が低級アルキル(I-7及びI-8)、低級アルケニル(I-9)又はベンジル(I-10)である一般式IのO-アルキル化合物は、化合物I-Aの調製について上述された方法により、一般式XXIII(R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>を有するXXIII-1; R<sup>3</sup>=アリルを有するXXIII-2; 及びR<sup>3</sup>=ベンジルを有するXXIII-3)及びXXIV(R<sup>3</sup>=CH<sub>3</sub>を有するXXIV-1; R<sup>3</sup>=アリルを有するXXIV-2; 及びR<sup>3</sup>=ベンジルを有するXXIV-3)から調製され得る。

【0059】R<sup>3</sup>が低級アルキル、低級アルケニル又はベンジルを表す一般式XXIIIの化合物は、一般式VII-1の化合物を、R<sup>3</sup>が低級アルキル、低級アルケニル又はベンジルを表す一般式

【0060】

【化26】



【0061】のトリクロロアセチミデートと、非プロトン性溶媒中、酸の存在下で反応させることにより調製され得る。

【0062】触媒量をもって好適に使用される酸は、トリフルオロメタンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸等のプレンステッド酸、あるいはトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホンート又は三ッ化ホウ素-エーテレート等のルイス酸であり得る。好適な溶媒は、好ましくはジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のエーテル類のような非プロトン性溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタン等の塩素化溶媒、あるいは塩素化溶媒とヘキサンもしくはシクロヘキサン等の炭化水素との混合溶媒である。反応は、不活性雰囲気下で-50℃と+40℃との間の温度にて行われる。

【0063】R<sup>1</sup>が低級アルキル、低級アルケニル又はベンジルを表す一般式VIIの化合物の調製のための他の方法は、一般式VIIの化合物の、R<sup>3</sup>が上述の意味を有す

る一般式

【0064】

【化27】



【0065】のトリフルオロメタンスルホンートをを用いる適当な溶媒中における塩基の存在下での処理である。

【0066】該塩基は、限定されるものではないが2、6-ジ-tert-ブチル-ピリジン等の立体的障害アミン類の群から選択され得る。該反応は、好ましくはジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のエーテル類のような非プロトン性溶媒、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタン等の塩素化溶媒、あるいは塩素化溶媒とヘキサンもしくはシクロヘキサン等の炭化水素との混合溶媒中で行われる。該反応は、好ましくは不活性雰囲気下で-50℃と+50℃との間の温度にて行われる。

【0067】R<sup>3</sup>が低級アルキル、低級アルケニル又はベンジルを表す一般式XXIIIの化合物調製のための更なる方法は、一般式VIIの化合物の、R<sup>3</sup>が上記の意味を有し、Xが脱離基、例えばヨウ素、臭素、メタンスルホンート及びトリルスホートを表す一般式

【0068】

【化28】

R<sup>3</sup>-X

【0069】の親電子試薬を用いた適当な溶媒中における塩基の存在下での処理である。該反応は、好ましくは例えばジクロロメタン、クロロホルム又はジクロロエタン等の塩素化溶媒、又は例えばジメチルホルムアミド又はN-メチル-ピロリジン等のアミド等の極性非プロトン性溶媒中で行われる。該塩基は、限定されるものではないが2、6-ジ-tert-ブチル-ピリジン等の立体的障害アミン類の群、あるいは水素化ナトリウム又は水素化ナトリウム等の水素化物質型から選択され得る。他の使用可能な塩基は、例えばナトリウム-ヘキサメチルジ

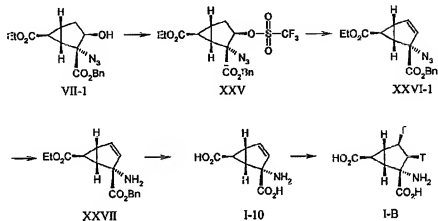
シラジド又はリチウムジイソプロピルアミド等のアミド類の群から選択され得る。該反応は、好ましくは不活性雰囲気下で $-50^{\circ}\text{C}$ と $+50^{\circ}\text{C}$ との間の温度にて行われ

得る。

【0070】

【化29】

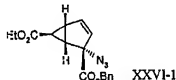
スキーム 4



【0071】スキーム4に従えば、 $\text{R}^1$ が水素を表し、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^{11}$ が三重水素を表す一般式Iの化合物は、一般式

【0072】

【化30】



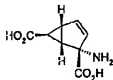
XXVI-1

【0073】の化合物を、遷移金属の存在下で水素及び三重水素ガスの混合物により処理することによって調製され得る。所望によりエステル基は、アジド基の付随する還元元先行してカルボキシレートに変換されてよい。

【0074】一般式

【0075】

【化31】



I-10

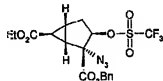
【0076】の化合物は、一般式XXVIの化合物においてアジド基を、上述した試薬及び条件、好ましくは還元剤としてトリメチルホスフィンを用いて還元することにより調製され得る。還元は、好ましくはトリフェニルホスフィンの使用について上述した条件下で行われる。次いで、該エステル基は上述した方法によりカルボン酸に変

換され得る。更に、所望により該エステル基はアジド基の還元元先行してカルボキシレートに変換されてもよい。

【0077】一般式XXVIIの化合物は、トリフルオロメタンスルホン酸の陰イオンを、一般式

【0078】

【化32】



XXV

【0079】の化合物から、塩基の存在下で除去することにより調製され得る。

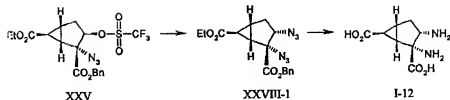
【0080】該反応は、例えばジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等のエーテル類等の非プロトン性溶媒中において、それぞれ $20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $35^{\circ}\text{C}$ （ジエチルエーテル）及び $20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ （テトラヒドロフラン）の間の温度にて行われ得る。塩基は、例えばDBU等のアミン塩基から選択されてよい。

【0081】一般式XXVの化合物は、一般式VIIの化合物をトリフルオロメタンスルホン酸に変換することにより調製されてよい。該反応は有機化学における標準的反応であり、Larock, Comprehensive Organic Transformation, Verlag Chemie 1989, 360に記述されるように行われ得る。

【0082】

【化33】

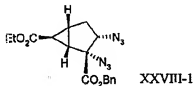
スキーム 5



【0083】スキーム5に従えば、 $R^1$ 及び $R^2$ が水素を表し、 $R^1$ がアミノを表す一般式Iの化合物は、一般式

【0084】

【化34】

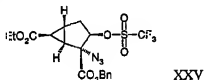


【0085】の化合物から、上述した試薬及び条件を使用してアジド基を還元することにより調製され得る。次いで、エステル基は上述した方法によりカルボン酸に変換され得る。所望により、該エステル基はアジド基の還元先行してカルボキシレートに変換されてもよい。

【0086】一般式XXVIIIの化合物は、一般式

【0087】

【化35】



【0088】の化合物のトリフルオロメチルスルホニル基を、アジド、好ましくはナトリウムアジドにより例えばDMF等の極性の非プロトン溶媒中において、約60℃乃至100℃の温度で置換することにより調製され得る。

【0089】式I-Aの化合物は、急性又は慢性的神経症上及び精神医学的疾患の制御又は予防において使用される。"Mol. Pharmacology, Vol. 53, 228-233, (1998)" には、ラット脳における選択的グルタミン代謝阻害のグルタマートレセプタ放射性リガンド、(3H)LY354740のインビトロ結合が記述されている。LY354740による阻害は、式I-Aの化合物のグルーブ1選択的競合的拮抗剤と拮抗する ( $pKB=6.0$ ;  $K_i$  mGIuR2=0.052  $\mu M$ ;  $K_{imGIuR3}=0.089 \mu M$ )。

【0090】

【実施例】以下の例は本発明を制限することなく例示するものである。すべての温度は、摂氏にて与えられてい

る。

【0091】例1

(1RS, 5SR, 6RS) - 2-トリフルオロメチルスルホニルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-カルボン酸エチルエステル (III)

THF (77 mL) 中のジイソプロピルアミン (11.94 mL, 84.6 mmol) の溶液に、n-BuLi (47.6 mL, 76.1 mmol, ヘキサン中1.6M溶液) を、0℃にて滴下添加し、0℃にて10分間攪拌した。-78℃にて冷却後、THF (39 mL) 中の (1S, 5R, 6S) - 2-オキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-6-カルボン酸エチルエステル (II) (11.86 g, 70.5 mmol) を25分で滴下添加した。-78℃にて1時間攪拌を継続し、そこでTHF (83 mL) 中のN-フェニルピス (トリフルオロメチルスルホニル) イミン (27.7 g, 77.5 mmol) の溶液を添加し、次いで23度にて90分間攪拌した。エーテル、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、食塩水による水性の仕上げ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>による乾燥、減圧下での溶媒除去はオレンジ褐色のオイルを残し、これをヘキサン/酢酸エチル9:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、(1RS, 5SR, 6RS) - 2-トリフルオロメチルスルホニルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-カルボン酸エチルエステル (III) (18.47 g, 87%) を若干褐色のオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.46 (1H, m), 2.28 (1H, m), 2.55 (2H, m), 2.79 (1H, m), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 5.41 (1H, m); MS (ESI) 300 (M<sup>+</sup>)

【0092】例2

(1RS, 5SR, 6RS) - ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (IV)

DMF (195 mL) 中の (1RS, 5SR, 6RS) - 2-トリフルオロメチルスルホニルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-カルボン酸エチルエステル (III) (14.48 g, 48.2 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (32.6 mg, 1.45 mmol), PPh<sub>3</sub> (760 mg, 2.9 mmol), ベンジルアルコール (10.0 mL, 96.5 mmol) の溶液を、COにて10分間脱気し、次いでCOのバレンの下に23度にて5時間攪拌した。エー

ル、1N HCl、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液及び食塩水による水性仕上げに続いて、MgSO<sub>4</sub>による乾燥を行った。減圧下での溶媒除去は暗褐色のオイルを残し、これをヘキサン/酢酸エチル9:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、(1RS, 5SR, 6RS)-ヘシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (IV) (10.36g, 75%)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.13 (1H, m), 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 2.25 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.79-2.91 (2H, m), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 5.18 (1H, d, J=12Hz), 5.24 (1H, d, J=12Hz), 6.58 (1H, bs), 7.30-7.40 (5H, m); MS [E1] 286 (M<sup>+</sup>)

#### 【0093】例3

(1S, 2S, 3R, 6S)-2, 3-ジヒドロキシ-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (V) tert-ブタノール (140mL) 及びH<sub>2</sub>O (140mL) 中の(1RS, 5SR, 6RS)-ヘシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (IV) (11.69g, 40.4mmol), K<sub>2</sub>[OsO<sub>2</sub>(OH)<sub>4</sub>] (99mg, 0.27mmol), (DHQD)<sub>2</sub> PHAL (1.05g, 1.35mmol), K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> (26.6g, 80.8mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11.2g, 80.8mmol) 及びMeSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (11.53mg, 121.2mmol) の溶液を、4℃にて24時間激しく攪拌した。Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (40.4g) の添加及び23℃での30分間の攪拌後、該混合物を水 (300mL) にて希釈し、酢酸エチル (3×300mL) にて抽出した。合わせた有機層を2N NaOH溶液 (200mL) 及び食塩水 (200mL) にて洗浄し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させた。減圧下での溶媒除去は暗褐色固体 (13.51g) を残し、これをヘキサン/酢酸エチル2:1→3:2→1:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけ、残渣の出発材料を黄色オイル (3.58g, 31%、65%ee) として、望まれないジステレオマーのジオールを黄色オイル (1.30g, 10%) として、及び(1S, 2S, 3R, 6S)-2, 3-ジヒドロキシ-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (5.91g, 45.7%) を淡黄色固体として得た。後者の物質を酢酸エチル/エーテル/ヘキサンから2回再結晶して、エナンチオマーとして純粋な(1S, 2S, 3R, 6S)-2, 3-ジヒドロキシ-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (V) (3.36g, 26%、>99%ee) を白色針状品として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3H, t, J=7.1Hz),

1.80-1.92 (2H, m), 1.99 (1H, m), 2.08 (1H, dd, J=6.9, 2.9Hz), 2.30-2.38 (2H, m), 3.82 (1H, s), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 5.20 (1H, d, J=12.3Hz), 5.34 (1H, d, J=12.3Hz), 7.36 (5H, bs); MS [ISP] 321 (M<sup>+</sup>); mp 112-114℃; α<sub>D</sub><sup>20</sup> -73.35° (c=1.17, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0094】例4

(1S, 1aS, 1bS, 4aR, 5aR)-3, 3-ジオキソ-テトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-6-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ベンジルボン酸 1b-ベンジルエステル 1-エチルエステル (VI)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14mL) 中の、(1S, 2S, 3R, 6S)-2, 3-ジヒドロキシ-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (V) (2.66g, 8.32mmol) の溶液に、0℃にてSOCl<sub>2</sub> (1.21mL, 16.64mmol) を添加し、40℃にて攪拌を、t<sub>1</sub>cが環状亜硫酸塩の完全な変換を示すまで継続した。溶媒及び過剰なSOCl<sub>2</sub>を減圧下で除去し、残留するオイルをCCl<sub>4</sub> (8.3mL), CH<sub>3</sub>CN (8.3mL) 及びH<sub>2</sub>O (12.5mL) に溶解し、0℃に冷却した。NaI (2.67g, 12.5mmol) 及びRuCl<sub>3</sub>水合物 (33mg) を添加し、該混合物を23℃にて30分間攪拌した。エーテル、水及び食塩水による水性の仕上げに続いて、有機相をMgSO<sub>4</sub>と共に攪拌し、スプーレン1杯の活性炭を添加した。珪藻土を通して濾過後、溶媒を減圧下で除去し、追色した粗製の環状スルフェートを褐色オイル (3.31g) として得た。分析用試料を、ヘキサン/酢酸エチル2:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて得て、(1S, 1aS, 1bS, 4aR, 5aR)-3, 3-ジオキソ-テトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-6-チア-シクロプロパ[a]ペンタレン-1, 1b-ベンジルボン酸 1b-ベンジルエステル 1-エチルエステル (VI) (98%) を生じた。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (1H, t, J=3.5Hz), 2.28 (1H, m), 2.52-2.62 (3H, m), 4.11 (2H, m), 5.32 (2H, s), 7.38 (5H, s); MS [ISP] 400 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>); α<sub>D</sub><sup>20</sup> -36.08° (c=1.13, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0095】例5

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VII-1)

粗製の環状スルフェートVIを、アセトン (45mL) 及びH<sub>2</sub>O (4.5mL) に溶解し、NaNa<sub>2</sub> (7.20mg, 1.1mmol) を添加し、該混合物を50℃にて1cが環状硫酸塩の完全な変換を示すまで攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をエーテル (160mL) 及び水 (4.5

ml)の間で分配し、0℃に冷却し、ここで2.0%  $H_2SO_4$  (1.3.5ml)を滴下添加した。該混合物を23℃にて37時間激しく攪拌し、層を分離させ、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液及び食塩水にて洗浄し、MgSO<sub>4</sub>にて乾燥させた。溶媒を減圧下で除去後、残留オイル

(2.78g、97%)を、ヘキサン/酢酸エチル9:1→5:1を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル(VII-1)(1.79g、6.2%)を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.81 (1H, t, J=3.1Hz), 2.04-2.20 (3H, m), 2.25 (1H, dd, J=6.9, 2.9Hz), 2.34 (1H, dd, J=7.7, 3.9Hz), 3.80 (1H, bq, J=9Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 5.27 (1H, d, J=12.2Hz), 5.34 (1H, d, J=12.2Hz), 7.36-7.40 (5H, m); MS [ISN] 404 (M+OAc<sup>+</sup>); α<sub>D</sub><sup>20</sup> -48.43° (c=1.09, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0096】例6

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-A)

HOAc (2.0ml)及びH<sub>2</sub>O (5ml)中の(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル(VI-1)(1.55g、4.49mmol)の溶液を、Pd/C (100mg、10% Pd/C)の存在下で、23℃にて18時間水素添加した。触媒を濾過により除去し、フィルタケーキを50%酢酸水溶液にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、ベージュ色の残渣を10% HCl (5.5ml)中で4時間還流させた。該溶液を23℃に冷却し、濾過し、水にて洗浄し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体をEtOH (4.5ml)及びプロピレンオキシド(2.4ml)に溶解し、15分間還流し、ここでアミノ酸が沈降した。23℃に冷却後、生成物を濾別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-A) (784mg、87%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.87 (1H, t, J=3.1Hz), 2.15-2.26 (3H, m), 2.38 (1H, dd, J=13.0, 7.6Hz), 3.97 (1H, dd, J=8.6, 7.4Hz); MS [ISP] 202 (M+H<sup>+</sup>); mp >250℃; α<sub>D</sub><sup>20</sup> +7.41° (c=1.01, H<sub>2</sub>O)

#### 【0097】例7

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエス

テル (VIII)

MeOH (5.8ml)及び数滴のクロロホルム中の(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル(VII-1)(200mg、0.58mmol)の溶液に、0℃にてアセトン(45ml)及びH<sub>2</sub>O (4.5ml)に溶解したNiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (6.61mg、2.78mmol)及びNaNO<sub>3</sub> (7.20mg、1.1.1mmol)を添加し、0℃にて10分間攪拌した。NaBH<sub>4</sub> (1.75mg、4.62mmol)を注意深く添加すると、反応混合物は直ちに黒色に変化し、攪拌を0℃にて10分間継続し、水及びエーテルにて加水分解した。更に0℃にて10分間攪拌後、反応混合物をエーテルにて抽出し、食塩水(2×50ml)にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させ、珪藻土を通して濾過した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル/MeOH 95:5 (+0.6% Et<sub>3</sub>N)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル(VIII) (10.6mg、57%)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.75 (1H, t, J=3.5Hz), 1.97 (1H, m), 2.12 (1H, d, J=7.3, 5Hz), 2.14-2.28 (4H, m), 2.33 (1H, dd, J=12.5, 7Hz), 3.65 (1H, dd, J=8.7Hz), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 5.22 (1H, d, J=12.5Hz), 5.27 (1H, d, J=12.5Hz), 7.38 (5H, m); MS [ISP] 320 (M+H<sup>+</sup>); α<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.56° (c=0.89, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0098】例8

(1S, 2R, 5R, 6S)-2-アジド-3-オキソ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (IX-1)

DCM (18ml)中の(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル(VII-1) (960mg、2.78mmol)の溶液に、PCC (2.40g、シリカゲル上の50%)を0℃にて添加し、攪拌を23℃にて20時間継続した。該反応混合物をシリカゲルカラム上に置き、生成物をDCMにて溶出させて、(1S, 2R, 5R, 6S)-2-アジド-3-オキソ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (IX-1) (746mg、78%)を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (3H, t, J=7.2Hz), 1.62 (1H, t, J=3.4Hz), 2.29 (1H, m), 2.44 (1H, d, J=7.7, 3.1Hz), 2.55 (1H, d, J=19.2Hz), 2.98

(1H, dd, J=19.2, 5.6Hz), 4.13 (2H, q, J=7.2Hz), 5.29 (2H, s), 7.36-7.40 (5H, m); MS (ISP) 361 (M+H<sup>+</sup>); mp 46-48°C;  $\alpha_D^{20}$  +210.91° (c=1.07, CHCl<sub>3</sub>)

【0099】例9

(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-ピコロ〔3.1.0〕ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (X-1)

EtOH (1.7mL) 及び THF (0.5mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S)-2-アジド-3-オキソ-β-ピコロ〔3.1.0〕ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (IX-1) (100mg, 0.29mmol) の溶液を、-50°Cにて NaBH<sub>4</sub> (22mg, 0.58mmol) を添加し、撹拌を-50°Cにて4時間継続した。該反応混合物を氷上に注ぎ、1N HClにて酸性化し、エーテルにて抽出した。飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、食塩水による洗浄及び MgSO<sub>4</sub> による乾燥後、粗生成物をヘキサノール/EtOAc 5:1 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-ピコロ〔3.1.0〕ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (X-1) (51mg, 51%) を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 2.03-2.18 (3H, m), 2.31-2.48 (2H, m), 2.53 (1H, t, J=4Hz), 4.13 (2H, q, J=7.2Hz) 4.21 (1H, bs), 5.26 (2H, s), 7.36-7.40 (5H, m); MS (EI) 300 (M-OEt)<sup>+</sup>

【0100】例10

(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-β-ピコロ〔3.1.0〕ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 (I-2)

HOAc (4mL) 及び H<sub>2</sub>O (1mL) 中の、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-ピコロ〔3.1.0〕ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (X-1) (50mg, 0.145mmol) の溶液を、Pd/C (11mg, 10% Pd/C) の存在下で、23°Cにて23時間水素添加した。触媒を濾過により除去し、フィルターケーキを50%酢酸水溶液にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、ベージュ色の残渣を10% HCl (6.75mL) 中で4時間還流させた。該溶液を23°Cに冷却し、ろ過し、水にて洗浄し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体を EtOH (5mL) 及びプロピレンオキシド (2mL) に溶解し、15分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23°Cに冷却後、生成物を分別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-β-ピコロ〔3.1.0〕ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 (I-2)

(24mg, 86%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2.05 (1H, d, J=15Hz), 2.10-2.20 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.61 (1H, m), 4.20 (1H, d, J=7.2Hz); MS (ISP) 202 (M+H<sup>+</sup>); mp 208°C (dec.);  $\alpha_D^{20}$  +27.52° (c=1.03, H<sub>2</sub>O)

【0101】例11

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-ピコロ〔3.1.0〕ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 (XI)

THF (21mL) 及び H<sub>2</sub>O (6mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-ピコロ〔3.1.0〕ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VI) (845mg, 2.45mmol) の溶液に、LiOH·H<sub>2</sub>O (411mg, 9.8mmol) を添加し、混合物を23°Cにて18時間撹拌した。ベンジルアルコールをエーテルにて抽出し、水性層を1M KHSO<sub>4</sub> 溶液により酸性化し、固体 NaCl により飽和させ、EtOAc (4×50mL) により抽出し、MgSO<sub>4</sub> にて乾燥させた。減圧下での溶媒除去後、粗製の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-ピコロ〔3.1.0〕ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 (XI) (581mg, 定量的) を、更なる変換のために十分に純粋な白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, DMSO) δ 1.75 (1H, t, J=3.5Hz), 1.84 (1H, m), 1.92-2.07 (2H, m), 2.15 (1H, dd, J=12.5, 7Hz), 3.87 (1H, bt, J=7Hz); MS (ISN) 226 (M-H)<sup>-</sup>; mp 124-128°C;  $\alpha_D^{20}$  -61.48° (c=0.90, H<sub>2</sub>O)

【0102】例12

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-ピコロ〔3.1.0〕ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XII)

粗製の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-ピコロ〔3.1.0〕ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 (XI) (515mg, 2.27mmol) を MeOH (20mL) に溶解し、濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.1mL) の存在下で23°Cにて7日間撹拌した。該混合物をエーテルにて希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、食塩水により洗浄し、及び MgSO<sub>4</sub> により乾燥させた。減圧下での溶媒除去後、残渣をヘキサノール/酢酸エチル 2:1 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシ-β-ピコロ〔3.1.0〕ヘキサ-2,6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XII) (500mg, 86%) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84 (1H, t, J=3.1Hz), 2.04-2.26 (2H, m), 2.25 (1H, dd, J=6.9, 3.0Hz), 2.37 (1H, dd, J=12.5, 7.8Hz), 3.69 (3H, s), 3.83 (1H, bq, J=9Hz), 3.90 (3H, s); MS (ISP) 273 (M+H<sup>+</sup>);  $\alpha_D^{20}$  -53.33° (c=1.11, CHCl<sub>3</sub>)



## 【0103】例13

(1S, 2R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-オキソ-  
ビシクロ〔3.1.0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボ  
ン酸 ジメチルエステル (XIII)

DCM (6 mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) -  
2-アジド-3-ヒドロキシ-ビシクロ〔3.1.  
0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエス  
テル (VII) (23.9 mg, 0.94 mmol) の溶液に、PC  
C (1.13 g、シリカゲル上の50%) を0°Cにて添  
加し、混合物を23°Cにて2日間攪拌した。PCCをシリ  
カゲルカラムを通しての濾過により除去し、ヘキサ  
ン/EtOAc 2:1を用いるシリカゲルカラムクロマト  
グラフィーにより純粋な (1S, 2R, 5R, 6S) -  
2-アジド-3-オキソ-ビシクロ〔3.1.0〕ヘキ  
サン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XII  
I) (15.2 mg, 6.4%) を白色固体にて得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.64 (1H, t, J=3.4Hz),  
2.34 (1H, ddd, J=7.7, 5.5, 3.2Hz), 2.46 (1H, dd, J  
=7.7, 3.1Hz), 2.56 (1H, d, J=19.2Hz), 3.06 (1H,  
dd, J=19.2, 5.5Hz), 3.71 (3H, s), 3.89 (3H, s); M  
S [EI]<sup>+</sup> (M-OCN)<sup>+</sup>; mp 62-65°C

## 【0104】例14

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-  
重水素-3-ヒドロキシ-ビシクロ〔3.1.0〕ヘキ  
サン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XI  
V) 及び (1S, 2R, 3S, 5R, 6S) - 2-アジ  
ド-3-二重水素-3-ヒドロキシ-ビシクロ〔3.  
1.0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエ  
ステル (XV)

MeOH (3.8 mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S) -  
2-アジド-3-オキソ-ビシクロ〔3.1.0〕ヘ  
キサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XI  
II) (12.3 mg, 0.486 mmol) 及び無水CaCl<sub>2</sub>  
(12.0 mg, 0.486 mmol) の懸濁物を23°Cにて2  
分間超音波処理し、-78°Cに冷却した。NaBD  
<sub>4</sub> (2.1 mg, 0.486 mmol) を一度に添加し、該混合  
物を-50°Cにて30分間攪拌した。反応を、HOAc  
(約0.5 mL) の添加により停止し、23°Cまで加温  
し、10分間攪拌した。エーテルによる希釈、飽和Na  
HCO<sub>3</sub>、食塩水による洗浄及びMgSO<sub>4</sub>による乾燥の  
後、粗生成物をヘキサン/EtOAc 2:1を用いるシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、  
(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-  
二重水素-3-ヒドロキシ-ビシクロ〔3.1.0〕ヘ  
キサン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XI  
V) (4.7 mg, 3.8%、より極性の低い生成物) 及び  
(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-  
重水素-3-ヒドロキシ-ビシクロ〔3.1.0〕ヘキ  
サン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XV)  
(15 mg, 12%、より極性の高い生成物) を共に無色

オイルとして得た。

(XV): <sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.04-2.11 (2H,  
m), 2.20 (1H, bs), 2.36 (1H, dd, J=6.6, 3.0Hz), 2.  
45 (1H, dd, J=13, 5.5Hz), 2.56 (1H, t, J=3.1Hz),  
3.70 (3H, s), 3.85 (3H, s); MS [ISP]<sup>+</sup> 274 (M+H  
<sup>+</sup>); (XIV): <sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.84 (1H, t,  
J=3.5Hz), 2.07 (1H, dd, J=6.5, 3.5Hz), 2.16 (1H,  
dd, J=12.5, 5.5Hz), 2.27 (1H, dd, J=6.5, 3.5H  
z), 2.33 (1H, s), 2.37 (1H, d, J=12.5Hz), 3.69 (3  
H, s), 3.90 (3H, s); MS [ISP]<sup>+</sup> 274 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)

## 【0105】例15

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3-  
重水素-3-ヒドロキシ-ビシクロ〔3.1.0〕ヘキ  
サン-2, 6-ジカルボン酸 (I-3)  
HOAc (4 mL) 及びH<sub>2</sub>O (0.25 mL) 中の、(1  
S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-重水  
素-3-ヒドロキシ-ビシクロ〔3.1.0〕ヘキサ  
ン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XIV)

(15 mg, 0.058 mmol) の溶液を、Pd/C (5 m  
g, 10% Pd/C) の存在下で、23°Cにて18時間  
水素添加した。触媒を濾過により除去し、触媒を水にて  
洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、ペーゼの残渣  
を10% HCl (2 mL) 中で4時間還流させた。該溶液  
を23°Cに冷却し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄  
色固体をEtOH (2 mL) 及びパーレンオキシド  
(0.5 mL) に溶解し、15分間還流し、ここでアミ  
ノ酸が白色の綿毛様物質として沈殿した。23°Cに冷却  
後、生成物を濾別し、エーテルにて洗浄し、水に取り込  
んで凍結乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6  
S) - 2-アミノ-3-重水素-3-ヒドロキシ-ビ  
シクロ〔3.1.0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸  
(I-3) (9 mg, 76%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.45 (1H, t, J=3.1Hz), 1.  
71 (1H, m), 1.79 (1H, dd, J=7.3, 0.2Hz), 1.94 (1H, d  
d, J=12.5, 5Hz), 2.17 (1H, d, J=12.6Hz); MS [IS  
N]<sup>+</sup> 201 (M+H)<sup>+</sup> mp >250°C; α<sub>D</sub><sup>20</sup> -0.94° (c=0.32,  
H<sub>2</sub>O)

## 【0106】例16

(1S, 2R, 3S, 5R, 6S) - 2-アミノ-3-  
重水素-3-ヒドロキシ-ビシクロ〔3.1.0〕ヘキ  
サン-2, 6-ジカルボン酸 (I-4)  
HOAc (2 mL) 及びH<sub>2</sub>O (0.5 mL) 中の、(1  
S, 2R, 3S, 5R, 6S) - 2-アジド-3-重水  
素-3-ヒドロキシ-ビシクロ〔3.1.0〕ヘキサ  
ン-2, 6-ジカルボン酸 ジメチルエステル (XV) (4  
7 mg, 0.183 mmol) の溶液を、Pd/C (9 mg, 1  
0% Pd/C) の存在下で、23°Cにて18時間水素添  
加した。触媒を濾過により除去し、触媒を水にて洗浄し  
た。減圧下での溶媒の除去後、ペーゼの残渣を10  
% HCl (3 mL) 中で4時間還流させた。該溶液を23

℃に冷却し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体をEtOH (3 mL) 及びプロピレンオキシド (1.5 mL) に溶解し、15分間還流し、ここでアミノ酸が白色の綿毛様物質として沈殿した。23℃に冷却後、生成物を濾別し、エーテルにて洗浄し、水に取り込んで凍結乾燥させて、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-重水素-3-ヒドロキシ-ピシクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (1-4) (32 mg, 8.6%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 2.05 (1H, d, J=15 Hz), 2.14 (2H, m), 2.23 (1H, dd, J=7, 3.5 Hz), 2.60 (1H, d, J=15, 5 Hz); MS [IS] 201 (M-H<sup>+</sup>); mp >250℃; α<sub>D</sub><sup>20</sup> +31.26° (c=0.12, H<sub>2</sub>O)

【0107】例17

(1S, 2R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-オキソ-ピシクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XVI)

チオ酢酸 (6.5 mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S)-2-アジド-3-オキソ-ピシクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (IX) (9.74 mg, 2.84 mmol) の溶液を、70℃にて2日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ヘキサン/酢酸エチル 3:2 →

1:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけて、(1S, 2R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-オキソ-ピシクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジル 6-エチルエステル (XVI) (7.26 mg, 7.1%) をピンク色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.63 (1H, t, J=3.5 Hz), 2.05 (3H, s), 2.32 (1H, dd, J=7, 6, 3.5 Hz), 2.54 (1H, d, J=19 Hz), 2.90 (1H, d, J=19, 6 Hz), 3.06 (1H, dd, J=7, 3.5 Hz), 4.12 (2H, m), 5.16 (1H, d, J=12 Hz), 5.25 (1H, d, J=12 Hz), 7.24-7.35 (5H, m); MS [ISP] 360 (M-H<sup>+</sup>); α<sub>D</sub><sup>20</sup> +44.33° (c=0.97, CHCl<sub>3</sub>)

【0108】例18

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-ピシクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XVII) 及び (1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-ピシクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル (XVIII) EtOH (2 mL) 及び THF (1 mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-オキソ-ピシクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XV I) (7.7 mg, 0.214 mmol) の溶液に、LiBH

<sub>4</sub> (5 mg, 0.23 mmol) を-50℃にて添加し、該混合物を-50℃にて45分間攪拌した。反応を1N HCl (約0.5 mL) の添加により停止させ、23℃に加熱し、10分間攪拌した。酢酸エチルによる希釈、及び飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、食塩水による抽出及びMgSO<sub>4</sub>による乾燥の後、粗生成物をトルエン/セトン3:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-ピシクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XVII) (3.3 mg, 4.3%) より極性の低い生成物を無色オイルとして、及び (1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-ピシクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XVIII) (3.5 mg, 4.5%) より極性の高い生成物を白色固体として得た。

(XVII): <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.76 (1H, t, J=3.5 Hz), 2.07 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.16 (1H, dd, J=6.1, 3.0 Hz), 2.30-2.41 (3H, m), 3.97-4.13 (3H, m), 5.24 (2H, bs), 6.19 (1H, bs), 7.26-7.38 (5H, m); MS [ISP] 362 (M-H<sup>+</sup>); α<sub>D</sub><sup>20</sup> -11.24° (c=1.18, CHCl<sub>3</sub>). (XVIII): <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.98 (1H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.18 (1H, t, J=3.5 Hz), 2.27-2.41 (2H, m), 2.59 (1H, ddd, J=3.7, 5 Hz), 4.12 (2H, m), 4.68 (1H, dd, J=7, 5 Hz), 5.17 (2H, s), 6.30 (1H, bs), 7.26-7.40 (5H, m); MS [ISP] 362 (M-H<sup>+</sup>); mp 145-147℃; α<sub>D</sub><sup>20</sup> +42.44° (c=1.01, CHCl<sub>3</sub>)

【0109】例19

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-重水素-3-ヒドロキシ-ピシクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XIX) 及び (1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-重水素-3-ヒドロキシ-ピシクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル (XX) EtOH (1.9 mL) 及び THF (1.0 mL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-オキソ-ピシクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XVI) (1.05 mg, 0.292 mmol) の溶液に、NaBD<sub>4</sub> (2.4.5 mg, 0.584 mmol) を-50℃にて添加し、該混合物を-50℃にて90分間攪拌した。反応を、HOAc (約0.5 mL) の添加により停止し、23℃まで加熱し、10分間攪拌した。酢酸エチルによる希釈後、1N HCl を添加し、次いで飽和NaHCO<sub>3</sub>、食塩水による洗浄及びMgSO<sub>4</sub>による乾燥を行った。

減圧下での溶媒の除去後、粗生成物をトルエン/アセトン 3:1 を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-重水素-3-ヒドロキシ-β-シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XIX) (45mg, 4.3%, より極性の低い生成物) を無色オイルとして、及び (1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-重水素-3-ヒドロキシ-β-シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XX) (50mg, 4.7%, より極性の高い生成物) を白色固体として得た。

(XIX):  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 1.98 (1H, m), 1.74 (1H, t, J=3.5Hz), 2.04-2.10 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.17 (1H, dd, J=7, 2.9Hz), 2.35-2.40 (3H, m), 4.10 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.33 (1H, bs), 7.26-7.37 (5H, m); MS (ISP) 363 (MH<sup>+</sup>); (XX):  $^1\text{H-NMR}$  (250MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (3H, t, J=7.1Hz), 1.97 (1H, ddd, J=8, 6.5, 3Hz), 2.04 (3H, s), 2.06 (1H, dd, J=13.5, 3.7Hz), 2.17 (1H, t, J=3.1Hz), 2.32 (1H, dd, J=6.6, 3.0Hz), 2.56 (1H, dd, J=13.5, 5Hz), 2.58 (1H, s), 4.09 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.42 (1H, bs), 7.28-7.40 (5H, m); MS (ISP) 363 (MH<sup>+</sup>)

#### 【0110】例20

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-3-重水素-β-シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXI) 及び (1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-3-重水素-β-シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXII)

放射化学的試料は、オプティフェイズ (OptiPhase)

‘Hi Safe’ 3 をシンチレーションカクテルとして使用し、ワック・ウインズベクトラル (wallacWinSpectral) 1414 液体シンチレーションカウンタを使用して計数した。n-ブチルリチウム (200μL, 0.312mmol, ヘキサン中に 1.56M) 及び N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン (52μL, 0.347mmol) を、アルゴン下で三重水素化装置に据え付けられた 7.5mL の二重フラスコに移した。横の首の停止コックを閉め、混合物を三重水素ガス雰囲気下で 2時間43分攪拌した。過剰の三重水素ガスをウランベッドに吸収させ、揮発性成分を凍結乾燥にて除去した。残液を、 $1.0^{-8}$  ミリバルにて約 5 分間乾燥させた。フラスコを乾燥窒素ガスで満たし、LiT を THF (250μL) に懸濁し、これを横の首のシリコン隔膜 (Hamilton #76005) を通してシリンジにより添加し

た。次いで、トリメチルボレート (35μL, 0.314mmol) を加え、混合物を 10 分間攪拌した。二重フラスコを三重水素化装置から切り離し、アルゴンで満たしたバルーンを装着した。THF (250μL) 中の (1S, 2R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-オキソ-β-シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XVI) (118.7mg, 0.33mmol) を、60℃にて添加した。30分間攪拌後、反応を 1N HCl (0.31mL) の添加により停止させた。該反応混合物を EtOAc と H<sub>2</sub>O との間で分配し、有機相を塩水 (1x) に洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> にて乾燥させた。粗生成物の全  $^3\text{H}$ -活性は 5.18Ci であった。15g のリクロプレップ (Lichroprep) Si 60 25-40μm (Merck Art. 1.09390) を、トルエン/アセトン 5:1 と共に使用するカラムクロマトグラフィーは、1.152Ci の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-3-重水素-β-シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXI) を、TLC (トルエン/アセトン 3:1) にて 99% の放射化学的純度をもって与えた。質量分光法によれば、比活性は 23.9Ci/mmol であった。更に、約 2Ci の (1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-3-重水素-β-シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXII) が分離された。

#### 【0111】例21

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-重水素-3-ヒドロキシ-β-シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-3) (1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アセチルアミノ-3-重水素-3-ヒドロキシ-β-シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XIX) (15mg, 0.058mmol) を、10% HCl (3.7mL) 中で 6 時間還流させた。溶液を 23℃ に冷却し、乾燥まで蒸発させた。残った淡黄色の固体を EtOH (3mL) 及び γ-プロピレンオキシド (1.6mL) に溶解し、15分間還流させ、ここにおいてアミノ酸が白色の綿毛状物質として沈殿した。23℃ に冷却後、生成物を評判し、エーテルにて洗浄し、水に取り込んで凍結乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-重水素-3-ヒドロキシ-β-シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-3) (12mg, 71%) を白色固体として得た。分析データは例 15 と同様。

#### 【0112】例22

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-重水素-β-シクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-5)

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アセチルアミノ-3-ヒドロキシ-3-三重水素-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXI) (576mg)

を、10% HCl (5mL) 中に2時間還流した。反応混合物をH<sub>2</sub>O (5mL) にて希釈し、ダウエクセス (Dowex) 50WX8 100-200メッシュ陽イオン交換カラム (7.5 × 70mm) にかけた。該カラムをH<sub>2</sub>O (20mL) により洗浄した。2NNH<sub>4</sub>OH (20mL) による溶出は、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-三重水素-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 (I-5) (280Cl) を与えた。TLC (n-BuOH/HOAc/H<sub>2</sub>O 3:1:1) によれば、放射化学的純度は91.7%であった。粗生成物 (56mg) を、μBondapak C18カラム (3.9 × 300mm) により、移動相としてH<sub>2</sub>O/アセトニトリル95:5 (v/v) を使用し、流速0.8mL/分及び220nmでのUV-検出にて精製した。得られた全<sup>3</sup>H-活性は、43mCiであり、TLC (n-BuOH/HOAc/H<sub>2</sub>O 3:1:1) によれば、放射化学的純度は98.1%であった。

#### 【0113】例23

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-メトキシ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIII-1)

DCM (2mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-ヒドロキシ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VII-1) (345mg, 1.0mmol)、2, 6-tert-ブチルピリジン (1.35mL, 6.0mmol) 及びメチルトリフレート (0.55mL, 5.0mmol) の溶液を、23℃にて4日間撹拌した。該反応混合物を水上に注ぎ、1N HClにて酸性化し、エーテルにて抽出した。飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、食塩水による洗浄及びMgSO<sub>4</sub>による乾燥後、粗生成物をヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIII-1) (226mg, 63%) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.77 (1H, t, J=3.5Hz), 2.05-2.18 (2H, m), 2.25 (1H, dd, J=7, 3.5Hz), 2.34 (1H, dd, J=12, 7Hz), 3.28 (3H, s), 3.42 (1H, bt, J=8Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 5.25 (1H, d, J=12Hz), 5.34 (1H, d, J=12Hz), 7.30-7.40 (5H, m); MS [EI] 258 [(M-CO<sub>2</sub>Et-N<sub>3</sub>)<sup>+</sup>]; α<sub>D</sub><sup>20</sup> -48.02° (c=1.11, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0114】例24

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 3-アリルオキシ-2-アジド-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIII-2)

シクロヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル (VII) (200mg, 0.58mmol) 及びアリル2, 2-トリクロロアセチミデート (0.18mL, 1.16mmol) の溶液に、TfOH (29μL) を添加し、ここにおいて溶液は熱を帯び、撹拌を23℃にて1時間継続した。該反応混合物を水上に注ぎ、エーテルにて希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、食塩水により洗浄し、及びMgSO<sub>4</sub>により乾燥させた。粗生成物をヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIII-2) (31mg, 14%) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.76 (1H, t, J=3.5Hz), 2.09-2.26 (3H, m), 2.32 (1H, dd, J=12, 7Hz), 3.58 (1H, dd, J=9, 7Hz), 3.92 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.13 (2H, q, J=7.1Hz), 5.10-5.22 (2H, m), 5.25 (1H, d, J=12Hz), 5.34 (1H, d, J=12Hz), 5.75 (1H, m), 7.30-7.42 (5H, m); MS [EI] 284 [(M-CO<sub>2</sub>Et-N<sub>3</sub>)<sup>+</sup>]; α<sub>D</sub><sup>20</sup> -17.85° (c=0.50, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0115】例25

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アジド-3-ベンジルオキシ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIII-3)

シクロヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル (VII) (305mg, 0.88mmol) 及びベンジル2, 2-トリクロロアセチミデート (0.2mL, 1.06mmol) の溶液に、TfOH (0.05mL) を添加し、ここにおいて溶液は熱を帯び、撹拌を23℃にて5時間継続した。該反応混合物を水上に注ぎ、エーテルにて希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液、食塩水により洗浄し、及びMgSO<sub>4</sub>により乾燥させた。粗生成物をヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルオキシ-ビシクロ [3. 1. 0]ヘキサ-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIII-3) (31mg, 14%) を黄色オイルとして得た。

−3) (10.2 mg, 2.7%) を黄色オイルとして得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.1Hz), 1.75 (1H, t, J=3.5Hz), 2.06 (1H, m), 2.17-2.31 (3H, m), 3.60 (1H, bt, J=8Hz), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 4.42 (1H, d, J=12Hz), 4.57 (1H, d, J=12Hz), 5.23 (1H, d, J=12Hz), 5.34 (1H, d, J=12Hz), 7.15-7.42 (10H, m); MS [ISP] 408 [(M+H-N<sub>2</sub>)<sup>+</sup>]; α<sub>D</sub><sup>20</sup> +2.03° (c=0.99, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0116】例26

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)−3−アリアルオキシ−2−アミノ−ビシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸 2−ベンジルエステル 6−エチルエステル (XXIV−2)

THF (3.9 mL) 及び H<sub>2</sub>O (0.4 mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S)−3−アリアルオキシ−2−アジド−ビシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸 2−ベンジルエステル 6−エチルエステル (XXIII−2) (10.1 mg, 0.262 mmol) の溶液に、Me<sub>3</sub>P (0.29 mL, 0.29 mmol, THF 中の 1M 溶液) を添加し、攪拌を 23°C にて 3 時間継続した。反応混合物をエーテルにて希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、食塩水にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> にて乾燥させた。粗生成物をヘキサン/EtOAc 1:1 (少量の Et<sub>3</sub>N を添加) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)−3−アリアルオキシ−2−アミノ−ビシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸 2−ベンジルエステル 6−エチルエステル (XXIV−2) (4.7 mg, 5.0%) を明褐色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3H, t, J=7.1Hz), 1.76 (1H, t, J=3.5Hz), 1.93 (2H, bs), 1.99 (1H, m), 2.07-2.18 (2H, m), 2.31 (1H, dd, J=12.5, 7Hz), 3.45 (1H, bt, J=8Hz), 3.93 (2H, bd, J=6Hz), 4.1 (2H, q, J=7.1Hz), 5.10-5.35 (4H, m), 5.78 (1H, m), 7.28-7.38 (5H, m); MS [ISP] 360 [(M+H)<sup>+</sup>]; α<sub>D</sub><sup>20</sup> −10.67° (c=1.00, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0117】例27

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)−2−アミノ−3−ベンジルオキシ−ビシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸 2−ベンジルエステル 6−エチルエステル (XXIV−3)

THF (4 mL) 及び H<sub>2</sub>O (0.4 mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S)−2−アジド−3−ベンジルオキシ−ビシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸 2−ベンジルエステル 6−エチルエステル (XXIII−3) (12.0 mg, 0.276 mmol) の溶液に、Me<sub>3</sub>P (0.30 mL, 0.30 mmol, THF 中の 1M 溶液) を添加し、攪拌を 23°C にて 4 時間継続した。反応混合物をエーテルにて希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub>、食塩水にて洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> にて乾燥させた。粗

生成物をヘキサン/EtOAc 1:1 (少量の Et<sub>3</sub>N を添加) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)−2−アミノ−3−ベンジルオキシ−ビシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸 2−ベンジルエステル 6−エチルエステル (XXIV−3) (5.8 mg, 5.1%) を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23 (3H, t, J=7.1Hz), 1.72 (1H, t, J=3.5Hz), 1.93 (2H, bs), 2.00 (1H, m), 2.10 (1H, dd, J=7.3, 3.5Hz), 2.19 (1H, m), 2.27 (1H, dd, J=12.7Hz), 3.46 (1H, dd, J=8.7Hz), 4.10 (2H, q, J=7.1Hz), 4.47 (2H, s), 5.20 (1H, d, J=12Hz), 5.30 (1H, d, J=12Hz), 7.18-7.42 (10H, m); MS [ISP] 410 [(M+H)<sup>+</sup>]; α<sub>D</sub><sup>20</sup> +3.54° (c=0.90, CHCl<sub>3</sub>)

#### 【0118】例28

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)−2−アミノ−3−メトキシ−ビシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸 (I−7)

HOAc (8 mL) 及び H<sub>2</sub>O (2 mL) 中の、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)−2−アジド−3−メトキシ−ビシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸 2−ベンジルエステル 6−エチルエステル (XXIII−1) (21.4 mg, 0.566 mmol) の溶液を、Pd/C (35 mg, 10% Pd/C) の存在下で、23°C にて 18 時間水素添加した。触媒を濾過により除去し、フィルターケーキを 5% 酢酸水溶液にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、ベージュ色の残渣を 10% HCl (1.5 mL) 中で 4 時間還流させた。該溶液を 23°C に冷却し、濾過し、水にて洗浄し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体を EtOH (10 mL) 及びプロピレンオキッド (5.6 mL) に溶解し、15 分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23°C に冷却後、生成物を濾別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)−2−アミノ−3−メトキシ−ビシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸 (I−7) (10.0 mg, 7.4%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.86 (1H, t, J=3.5Hz), 2.04-2.23 (3H, m), 2.50 (1H, dd, J=12.7Hz), 3.29 (3H, s), 3.62 (1H, bt, J=8Hz); MS [ISP] 214 [(M+H)<sup>+</sup>]; mp >250°C; α<sub>D</sub><sup>20</sup> −13.84° (c=1.01, H<sub>2</sub>O)

#### 【0119】例29

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)−2−アミノ−3−プロポキシ−ビシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸 (I−8)

HOAc (0.75 mL) 及び H<sub>2</sub>O (0.25 mL) 中の、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)−3−アリアルオキシ−2−アジド−ビシクロ[3.1.0]ヘキサン−2, 6−ジカルボン酸 2−ベンジルエステル 6−エ

チルエステル (XXIII-2) (28mg, 0.073mmol) の溶液を、Pd/C (3mg, 1.0% Pd/C) の存在下で、23℃にて18時間水素添加した。触媒を濾過により除去し、フィルタケーキを50%エタノール水溶液にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、ベージュ色の残渣を10% HCl (1.25mL) 中で4時間還流させた。該溶液を23℃に冷却し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体をEtOH (1mL) 及びアプロピレンオキシド (0.5mL) に溶解し、10分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23℃に冷却後、生成物を濾別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-プロポキシベンジクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-8) (1.3mg, 7.2%) を白色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 0.81 (1H, t, J=7.5Hz), 1.48 (2H, m), 1.84 (1H, m), 2.16 (3H, m), 2.26 (1H, d, J=12, 7Hz), 3.43 (2H, m), 3.73 (1H, bt, J=8Hz); MS [ISN] 242 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp >250°C; α<sub>D</sub><sup>20</sup> -3.72° (c=0.19, H<sub>2</sub>O)

#### 【0120】例30

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-3-アリアルオキシ-2-アミノベンジクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-9)  
 THF (4mL), H<sub>2</sub>O (2mL) 及びMeOH (0.4mL) 中の、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-3-アリアルオキシ-2-アミノベンジクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIV-2) (47mg, 0.131mmol) 及びLiOH·H<sub>2</sub>O (15mg, 0.357mmol) の溶液を、23℃にて36時間撹拌した。溶液を濃HClにて酸性化し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体をEtOHに懸濁し、濾過し、更なるEtOHにて洗浄し、濾液を乾燥まで蒸発させた。残渣をEtOH (1mL) 及びアプロピレンオキシド (1mL) に溶解し、3分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23℃に冷却後、生成物を濾別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-3-アリアルオキシ-2-アミノベンジクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-9) (19mg, 5.9%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.48 (1H, t, J=3.5Hz), 1.78 (2H, m), 1.98 (1H, ddd, J=12.5, 8, 3.5Hz), 2.27 (1H, dd, J=12.5, 7Hz), 3.44 (1H, bt, J=7.5Hz), 3.97 (2H, m), 5.13-5.26 (2H, m), 5.82 (1H, ddt, J=18, 11, 6Hz); MS [ISN] 240 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp >250°C; α<sub>D</sub><sup>20</sup> -10.62° (c=0.40, H<sub>2</sub>O)

#### 【0121】例31

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ベンジルオキシベンジクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-10)

THF (4mL), H<sub>2</sub>O (2mL) 及びMeOH (0.4mL) 中の、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ベンジルオキシベンジクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXIV-3) (50mg, 0.122mmol) 及びLiOH·H<sub>2</sub>O (13mg, 0.306mmol) の溶液を、23℃にて36時間撹拌した。溶液を濃HClにて酸性化し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体をEtOHに懸濁し、濾過し、更なるEtOHにて洗浄し、濾液を乾燥まで蒸発させた。残渣をEtOH (1mL) 及びアプロピレンオキシド (1mL) に溶解し、3分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23℃に冷却後、生成物を濾別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アミノ-3-ベンジルオキシベンジクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-10) (26mg, 7.2%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.57 (1H, t, J=3.5Hz), 1.97 (2H, m), 2.13 (1H, ddd, J=12.5, 8, 3.5Hz), 2.35 (1H, dd, J=12.5, 7Hz), 3.73 (1H, dd, J=8, 7Hz), 4.51 (2H, s), 7.36 (5H, bm); MS [ISN] 290 [(M-H)<sup>-</sup>]; mp >250°C; α<sub>D</sub><sup>20</sup> -5.69° (c=0.25, H<sub>2</sub>O)

#### 【0122】例32

(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシベンジクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXV)  
 DCM (19mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-ヒドロキシベンジクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (VII-1) (518mg, 1.5mmol) 及びピリジン (0.36mL, 4.5mmol) の溶液に、DCM (1.4mL) 中の無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.37mL, 2.25mmol) を-78℃にて添加し、該混合物が0℃に達することを許容した。該反応混合物をエーテルにて希釈し、氷上に注ぎ、飽和CuSO<sub>4</sub>溶液及び食塩水にて抽出し、次いでNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>にて乾燥させた。減圧下での溶媒の除去後、粗生成物をヘキサン/EtOAc 4:1を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシベンジクロ (3.1.0) ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXV) (574mg, 8.6%) を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (3H, t, J=7.1Hz), 1.84 (1H, t, J=3.5Hz), 2.17 (1H, m), 2.34 (1H, d, J=7, 3.5Hz), 2.53 (2H, m), 4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 4.58 (1H, bt, J=8Hz), 5.26 (1H, d, J=12Hz), 5.41 (1H, d, J=12Hz), 7.39 (5H, s); MS [ISP] 495

( $M+H_4^+$ );  $\alpha_D^{20}$  -17.30° ( $c=1.09$ ,  $CHCl_3$ )

【0123】例33

(1S, 2R, 5R, 6S)-2-アジド-β-シクロ  
[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン  
酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVI  
-1)

THF (5.7 mL) 中の (1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-トリフルオロメタンスルホン  
オキシ-β-シクロ [3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジ  
カルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル  
(XXV) (1.36 g, 2.85 mmol) の溶液に、D  
BU (0.47 mL, 3.13 mmol) を添加し、混合物を  
50°Cにて3時間撹拌した。酢酸エチルによる希釈後、  
溶液を1N HCl 溶液、飽和NaHCO<sub>3</sub> 溶液及び食塩  
水にて洗浄し、次いでMgSO<sub>4</sub> にて乾燥させた。減圧  
下での溶媒の除去は、粗製の (1S, 2R, 5R, 6S)-  
2-アジド-β-シクロ [3.1.0]ヘキサ-3-  
エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル  
6-エチルエステル (XXVI) (566 mg, 6.1%) を得  
色がかつたオイルとして与え、これは更なる変換のため  
に十分に純粋であった。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (3H, t, J=7.1Hz),  
1.76 (1H, t, J=3.5Hz), 2.59 (1H, dt, J=7.3, 3.5Hz),  
2.67 (1H, ddd, J=7.3, 3.5, 2Hz), 4.14 (2H, q, J=7.1  
Hz), 5.27 (2H, s), 5.53 (1H, d, J=5.5Hz), 6.25 (1  
H, dd, J=5.5, 2Hz), 7.37 (5H, s); MS (ISP) 345 ( $M$   
+ $H_4^+$ );  $\alpha_D^{20}$  -183.54° ( $c=1.08$ ,  $CHCl_3$ ).

【0124】例34

(1S, 2R, 5R, 6S)-2-アミノ-β-シクロ  
[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン  
酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVI  
I)

THF (4.5 mL) 及びH<sub>2</sub>O (0.5 mL) 中の (1  
S, 2R, 5R, 6S)-2-アジド-β-シクロ [3.  
1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-  
ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVI) (6  
4mg, 0.202 mmol) の溶液に、ポリマー支持PPh  
<sub>3</sub> (130mg, 0.404 mmol, 3.1 mmol/g) を添加  
し、混合物を60°Cにて19時間撹拌した。樹脂を濾別  
し、DCMにて洗浄した。減圧下での溶媒の除去は、黄  
色オイルを残し、これをヘキサノール/酢酸エチル1:3を  
用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し  
て、(1S, 2R, 5R, 6S)-2-アミノ-β-シクロ  
[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン  
酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XX  
VII) (19mg, 3.1%) を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3H, t, J=7.2Hz),  
1.55 (1H, t, J=2.9Hz), 1.78 (2H, bs), 2.53 (2H,  
m), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 5.21 (2H, s), 5.37 (1  
H, d, J=5.3Hz), 6.07 (1H, dd, J=5.3, 2Hz), 7.35

(5H, s); MS (ISP) 302 ( $M+H^+$ );  $\alpha_D^{20}$  -322.98 ( $c=0$ .  
77,  $CHCl_3$ ).

【0125】例35

(1S, 2R, 5R, 6S)-2-アミノ-β-シクロ  
[3.1.0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン  
酸 (I-10)

THF (2 mL)、H<sub>2</sub>O (0.5 mL) 及びMeOH  
(0.2 mL) 中の、(1S, 2R, 5R, 6S)-2-ア  
ミノ-β-シクロ [3.1.0]ヘキサ-3-エン-  
2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エ  
チルエステル (XXVII) (19mg, 0.063 mmol) 及  
びLiOH·H<sub>2</sub>O (8mg, 0.19 mmol) の溶液を、  
23°Cにて10時間撹拌した。溶液を濃HClにて酸性  
化し、乾燥まで蒸発させた。残留する淡黄色固体をEt  
OHに懸濁し、濾過し、更なるEtOHにて洗浄し、母  
液を乾燥まで蒸発させた。残渣をEtOH (1 mL) 及び  
プロピレンオキシド (1 mL) に溶解し、3分間還流し、  
ここでアミノ酸が沈殿した。23°Cに冷却後、生成物を  
濾別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2  
R, 5R, 6S)-2-アミノ-β-シクロ [3.1.  
0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 (I-1  
0) (11mg, 9.5%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (250MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.59 (1H, t, J=3Hz), 2.32  
(1H, m), 2.60 (1H, m), 5.44 (1H, t, J=5.5Hz), 6.  
37 (1H, dd, J=5.5, 2Hz); MS (ISP) 182 ( $M+H^+$ );  
mp>250°C

【0126】例36

(1S, 2R, 5R, 6S)-2-アミノ-3, 4-ジ  
三重水素-β-シクロ [3.1.0]ヘキサ-3-エン-  
2, 6-ジカルボン酸 (I-B)

放射化学的試料は、Safetron-150をシンチレーションカ  
クテルとして使用し、バーソルド (Berthold) BF50  
20液体シンチレーションカウンタにて計数した。Et  
OH (0.5 mL) 及びH<sub>2</sub>O (0.5 mL) 中の (1S, 2  
R, 5R, 6S)-2-アミノ-β-シクロ [3.1.  
0]ヘキサ-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 (I-1  
0) (4.4mg, 2.0 μmol) の溶液を、Pd/C (1m  
g, 活性炭上に10%Pd) の存在下に、三重水素ガス  
雰囲気下で23°Cにて1時間撹拌した。過剰の三重水素  
ガスをウランベッドにて再吸収させ、溶媒を凍結乾燥さ  
せた。残渣をEtOH (0.5 mL) 及びH<sub>2</sub>O (0.5 m  
L) に3回取り入れ、一時的に撹拌し、不安定に結合す  
る三重水素の除去を確実にするために凍結乾燥させた。  
残渣をEtOH/H<sub>2</sub>O 1:1に懸濁し、母液を0.4  
5 μm Millex-HAカートリッジを通して濾過することによ  
り除去した。粗生成物の全活性は718mCiであった。  
TLC [n-BuOH/HOAc/H<sub>2</sub>O 3:1:  
1] による放射化学的純度は、94.3%であった。粗  
生成物の一部 (72mCi) を、ヌクレオシド8カラム  
(5 μm, 4×250mm) により、移動相として25mM

KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>溶液を使用し、流速0.5 mL/分及び220 nmでのUV-検出にて精製した。移動相から緩衝塩を除去するために、試料をSP-セファデックス陽イオン交換カラム(10×115 mm, H<sup>+</sup>型)にかけた。カラムをH<sub>2</sub>O(20 mL)にて洗浄し、化合物を2N NH<sub>4</sub>OHにて溶出し、その間、5分間の分画を集めた。<sup>3</sup>H-活性を含む分画6及び7を集め、約25ミリバールにおける蒸発によって体積を約2 mLまで減少させた。試料をEtOH/H<sub>2</sub>O 1:1にて20 mLまで希釈した。得られた全活性は、37.5 mCiであった。TLC(n-BuOH/HOAc/H<sub>2</sub>O 3:1:1)によれば、放射化学的純度は98.3%であった。質量分光法により決定された比活性は35 Ci/mmolであった。

#### [0127]例37

(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2, 3-ジアジド-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル (XXVII-1)  
DMF(0.8 mL)中の(1S, 2R, 3R, 5R, 6S)-2-アジド-3-トリフルオロメタンスルホン酸オキシ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXV)(200 mg, 0.48 mmol)の溶液に、Na<sub>2</sub>(18.7 mg, 2.88 mmol)を添加し、混合物を80℃にて1時間攪拌した。23℃に冷却後、反応物を氷上に注ぎ、酢酸エチルにより抽出し、食塩水により洗浄し、MgSO<sub>4</sub>により乾燥させた。減圧下での溶媒の除去は、粗製の(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-ジアジド-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVII)を残し、これは約12%の(1S, 2R, 5R, 6S)-2-アジド-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVI)が分離し、これは混合物を、アセトン(1.5 mL)及びH<sub>2</sub>O(3 mL)中のOsO<sub>4</sub>(t-BuOH中の2.5%溶液3滴)、NMO(18 mg, 0.162 mmol)と、23℃にて24時間反応させることにより除去された。亜硫酸ナトリウム(約150 mg)にて反応停止後、反応物を氷上に注ぎ、EtOAc(3×50 mL)により抽出し、

MgSO<sub>4</sub>にて乾燥させた。減圧下での溶媒除去後、残渣を、ヘキサン/酢酸エチル4:1を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-ジアジド-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXVII)(81 mg, 4.9%)を無色オイルとして得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.97 (1H, m), 2.02 (1H, d, J=15.2 Hz), 2.32-2.40 (2H, m), 2.48 (1H, ddd, J=15, 7.5, 5 Hz), 4.14 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.20 (1H, d, J=7.4 Hz), 5.28 (2H, s), 7.39 (5H, s); MS (ISP) 388 (M+H<sup>+</sup>); α<sub>D</sub><sup>20</sup> -5.671° (c=1.11, CHCl<sub>3</sub>)

#### [0128]例38

(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2, 3-ジアミノ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-12)  
HOAc(3.8 mL)及びH<sub>2</sub>O(0.95 mL)中の、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2-ジアジド-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-エン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル (XXII-1)(45 mg, 0.122 mmol)の溶液を、Pd/C(12 mg, 10% Pd/C)の存在下で、23℃にて18時間水素添加した。触媒を濾過により除去し、フィルタケーキを水にて洗浄した。減圧下での溶媒の除去後、褐色の残渣を10% HCl(8.9 mL)中で4時間還流させた。該溶液を23℃に冷却し、濾過し、水にて洗浄し、乾燥まで蒸発させた。残留するベージュ色の固体をEtOH(7.1 mL)及びアプロピレンオキシド(3.8 mL)に溶解し、15分間還流し、ここでアミノ酸が沈殿した。23℃に冷却後、生成物を濾別し、エーテルにて洗浄し、乾燥させて、(1S, 2R, 3S, 5R, 6S)-2, 3-ジアミノ-β-シクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 (I-12)(19 mg, 7.9%)をベージュ固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(250 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1.80 (1H, t, J=3 Hz), 2.00 (1H, dd, J=15, 5 Hz), 2.10 (1H, m), 2.15 (1H, dd, J=5, 3 Hz), 2.82 (1H, ddd, J=15, 10, 5 Hz), 4.07 (1H, dd, J=10, 5 Hz); MS (ISP) 199 (M+H<sup>+</sup>); mp >250°C; α<sub>D</sub><sup>20</sup> +9.50° (c=0.29, H<sub>2</sub>O)

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

// C07M 5:00  
9:00

識別記号

F I

(参考)



(72)発明者 フィリップ・ニコラ・ユグニン・ヴィル  
ショー  
スイス国、ツェーハー-4410 リースタ  
ル、ズイッヒテルンシュトラッセ 41  
(72)発明者 ヴァンサン・ミュッテル  
フランス国、エフ-68100 ミュルーズ  
アラス・デ・マレショー 15

(72)発明者 ハインツ・シュターデラー  
スイス国、ツェーハー-4310 ラインフェ  
ルデン、ヴァルトホフシュトラッセ 37  
(72)発明者 トーマス・ヨハネス・ヴォルタリンク  
ドイツ連邦共和国、デー-79576 ヴァイ  
ル・アム・ライン、リードリシュトラッセ  
13